

Profilaktyka i leczenie inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z neutropenią według zaleceń ECIL-3

Prophylaxis and treatment of invasive fungal infections in neutropenic patients according to ECIL-3 recommendations

Agnieszka Wierzbowska, Agnieszka Pluta

Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Streszczenie

Zmieniająca się epidemiologia inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IFI) oraz powszechna dostępność nowych leków przeciwgrzybiczych stwarzają potrzebę opracowania jednorodnych standardów profilaktyki i leczenia zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach. W pracy przedstawiono aktualne wytyczne dla profilaktyki i leczenia IFI u chorych z neutropenią na podstawie zaleceń 3rd European Conference on Infections in Leukemia.

Słowa kluczowe: inwazyjne zakażenia grzybicze, neutropenia, profilaktyka, leczenie

Hematologia 2011; 2, 2: 140–148

Abstract

The changes in the epidemiology of invasive fungal infections (IFI) as well as the availability of new antifungal drugs create the need for universal guidelines for IFI prophylaxis and treatment in accordance with principles of evidence based medicine. In this paper we reviewed the updated standards for prophylaxis and treatment of IFI in neutropenic patients according to 3rd European Conference on Infections in Leukemia recommendations.

Key words: invasive fungal infections, neutropenia, prophylaxis, treatment

Hematologia 2011; 2, 2: 140–148

Wprowadzenie

W ostatnich 20 latach obserwuje się istotny wzrost liczby inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IFI, *invasive fungal infections*). Jest on konsekwencją systematycznie zwiększającej się liczby procedur intensywnej chemioterapii, leczenia immunosupresyjnego oraz powszechnego stosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania w leczeniu zakażeń bakteryjnych [1, 2]. Inwazyjne zakażenia

grzybicze cechują się wysoką śmiertelnością, a wyniki ich leczenia są nadal niezadowalające, głównie z powodu opóźnionego rozpoznania. Wyniki ostatnich badań wskazują, że jedynie 20–30% IFI jest rozpoznawanych za życia chorego [3, 4]. Zmieniająca się epidemiologia IFI, a także powszechna dostępność nowych leków przeciwgrzybiczych stwarzają potrzebę opracowania jednorodnych wytycznych dla profilaktyki i leczenia zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach. Europejskie

Adres do korespondencji: Agnieszka Wierzbowska, Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź, ul. Ciołkowskiego 2, 93–513 Łódź, tel.: 42 689 51 91, faks: 42 689 51 92, e-mail: agawierzbowska@wp.pl

Tabela 1. System rekomendacji według *Centers of Disease Control and Prevention***Table 1.** Centers of Disease Control and Prevention grading system

| Jakość dowodów | Siła rekomendacji |
|---|---|
| I. Co najmniej jedno dobrze przeprowadzone badanie randomizowane | A. Mocne dowody na skuteczność i korzyść kliniczną — mocno rekomendowane |
| II. Co najmniej jedno dobrze przeprowadzone badanie kliniczne bez randomizacji, badanie typu <i>case-controlled</i> , przekonujące wyniki badań eksperymentalnych | B. Mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność; ograniczona korzyść kliniczna — generalnie rekomendowane |
| III. Opinie ekspertów na podstawie doświadczenia klinicznego, badań opisowych lub raporty panelu ekspertów | C. Niewystarczające dowody na skuteczność lub skuteczność nieprzewyższająca potencjalnych działań niepożądanych (toksyczności, interakcji) lub kosztów — opcjonalnie |
| | D. Umiarkowane dowody potwierdzające toksyczność lub brak aktywności — generalnie nierekomendowane |
| | E. Mocne dowody potwierdzające toksyczność lub brak aktywności — nierekomendowane |

standardy profilaktyki i leczenia przeciwgrzybiczego przygotowane przez ECIL-1 (1st *European Conference on Infections in Leukemia*) uwzględniają system rekomendacji stworzony przez CDCP (*Centers of Disease Control and Prevention*) (tab. 1) [5]. W pracy przedstawiono aktualne wytyczne dla profilaktyki i leczenia infekcji grzybiczych u chorych z neutropenią na podstawie zaleceń ECIL-3 [6].

Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych

Profilaktyka pierwotna

Profilaktykę pierwotną stosuje się w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa IFI w grupie chorych wysokiego ryzyka, w tym u pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) i chorych z przedłużoną neutropenią w przebiegu intensywnej chemioterapii ostrych białaczek (AL, *acute leukaemias*), u których wcześniej nie stwierdzano objawów zakażenia grzybiczego.

Profilaktyka pierwotna IFI u chorych na ostre białaczki

Wytyczne ECIL-1 dla profilaktyki pierwotnej u chorych na AL otrzymujących chemioterapię indukującą lub konsolidującą oraz chorych kwalifikowanych do allo-HSCT opublikowano w 2007 roku [5]. Według tych zaleceń azole zostały uznane za leki pierwszego rzutu w profilaktyce pierwotnej IFI. Najwyższą rekomendację AI uzyskał pozakonazol (POS, *posakonazol*). Polieny stosowane dożylnie w małych dawkach miały rekomendację CI, natomiast dezoksycholan amfoterycyny B (D-

-AmB) — w postaci aerozolu ze względu na swoją toksyczność nie był zalecany w profilaktyce IFI u chorych na AL (DI). Aktualne rekomendacje ECIL-3 (tab. 2) uzupełniono o wnioski z randomizowanego badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym porównano skuteczność profilaktyki pierwotnej IFI za pomocą flukonazolu (FLU) w skojarzeniu z placebo lub z liposomalną amfoterycyną B (L-AmB) stosowaną w postaci aerozolu w dawce 10 mg 2 razy w tygodniu u chorych na ostrą białaczkę szpikową (AML, *acute myeloid leukemia*), zespół mielodysplastyczny (MDS, *myelodysplastic syndrome*) lub u pacjentów poddawanych transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) [7]. W grupie chorych otrzymujących L-AmB obserwowano istotną redukcję liczby epizodów potwierdzonej lub prawdopodobnej inwazyjnej aspergilozy płucnej w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (odpowiednio: 4,3% v. 13,6%). Jednakże nietolerancja aerozolu lub problemy techniczne z urządzeniami wytwarzającymi aerozol były przyczynami wyłączenia z badania 35% chorych. Uwzględniając istotną redukcję częstości IFI, L-AmB w postaci aerozolu w skojarzeniu z FLU uzyskała rekomendację BI dla profilaktyki pierwotnej w okresie neutropenii u chorych na AL. Ze względu na niewielką liczbę chorych leczonych allo-HSCT rekomendacje dla fazy neutropenicznej po transplantacji są słabsze (CI).

Profilaktykę przeciwgrzybiczą należy stosować od dnia rozpoczęcia chemioterapii do czasu regeneracji układu granulocytarnego, to znaczy do dnia, w którym bezwzględna liczba neutrofili (ANC, *absolute neutrophil count*) będzie wyższa niż 500/uł.

Tabela 2. Profilaktyka pierwotna inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych na ostre białaczki**Table 2.** Primary prophylaxis of invasive fungal infections in acute leukemia patients

| Lek | Rekomendacja |
|--|--------------|
| Flukonazol 50–400 mg/d. <i>i.v./p.o.</i> | CI |
| Itrakonazol roztwór doustny 2,5 mg/kg mc. 2 × dziennie <i>p.o.</i> | CI |
| Pozakonazol 200 mg (5 ml) 3 × dziennie <i>p.o.</i> | AI |
| Echinokandyny <i>i.v.</i> | Brak danych |
| L-AmB: 1 mg/kg mc. <i>i.v.</i> 1 × dziennie lub 2 mg/kg mc. <i>i.v.</i> 3 × w tygodniu | CI |
| D-AmB: 0,1–0,5 mg/kg mc. <i>i.v.</i> | CII |
| D-AmB w postaci aerozolu: 2 × dziennie | DI |
| L-AmB w postaci aerozolu: 10 mg 2 × w tygodniu + flukonazol <i>p.o.</i> | BI |

L-AmB — liposomalna amfoterycyna B; D-AmB — dezoksycholan amfoterycyny B; *p.o.* (*per os*) — doustnie; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie

Tabela 3. Profilaktyka pierwotna inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych leczonych allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych — faza neutropenii**Table 3.** Primary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation patients — neutropenic phase

| Lek | Rekomendacje |
|--|--------------|
| Flukonazol 400 mg/d. <i>i.v./p.o.*</i> | AI |
| Itrakonazol 200 mg <i>i.v.</i> — roztwór doustny 200 mg 2 × dziennie <i>p.o.</i> | BI |
| Pozakonazol 200 mg (5 ml) 3 × dziennie <i>p.o.</i> | Brak danych |
| Worykonazol 200 mg 2 × dziennie <i>p.o.</i> | AI |
| Mykafungina 50 mg <i>i.v.</i> 1 × dziennie | CI |
| L-AmB: 1 mg/kg mc. <i>i.v.</i> 1 × dziennie lub 2 mg/kg mc. <i>i.v.</i> 3 × w tygodniu | CI |
| D-AmB: 0,1–0,5 mg/kg mc. <i>i.v.</i> | CI |
| L-AmB w postaci aerozolu 10 mg 2 × w tygodniu + flukonazol <i>p.o.</i> | BII |
| D-AmB w postaci aerozolu 2 × dziennie | DI |

*W połączeniu z postępowaniem ukierunkowanym na diagnostykę grzybami pleśniowymi w ośrodkach bez filtrów HEPA lub o wysokiej częstotliwości inwazyjnych zakażeń grzybami pleśniowymi; L-AmB — liposomalna amfoterycyna B; D-AmB — dezoksycholan amfoterycyny B; *p.o.* (*per os*) — doustnie; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie

Profilaktyka pierwotna IFI u chorych leczonych allo-HSCT

Według wcześniejszych zaleceń ECIL najsilniejsze rekomendacje w profilaktyce pierwotnej IFI u chorych po allo-HSCT miały azole, a jedynie FLU i POS miały zalecenie AI. Eksperti ECIL-3 uznali te wytyczne za dość mylące, biorąc pod uwagę znacząco różną konstrukcję badań oraz fakt, że spektrum aktywności FLU nie obejmuje zakażeń grzybami pleśniowymi. W badaniu Ullmana i wsp. [8] (POS *v.* FLU) profilaktyka przeciwgrzybicza po allo-HSCT obejmowała wyłącznie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) wymagającą systemowego leczenia immunosupresyjnego i była włączana z chwilą wystąpienia pierwszych objawów GvHD.

W związku z powyższym w nowych wytycznych ECIL-3 doprecyzowano zalecenia profilaktyki pierwotnej w allo-HSCT i wyodrębniono osobne zalecenia dla fazy neutropenii po allo-HSCT (tab. 3) i fazy GvHD (tab. 4). Flukonazol otrzymał rekomendację AI jedynie w fazie neutropenicznej po allo-HSCT, z dodatkowym zastrzeżeniem obowiązkowego prowadzenia postępowania diagnostycznego w kierunku zakażeń grzybami pleśniowymi (w ośrodkach bez filtrów HEPA i/lub w ośrodkach o wysokiej częstotliwości inwazyjnych zakażeń grzybami pleśniowymi). Nowym lekiem, który również uzyskał rekomendację AI w profilaktyce IFI w fazie neutropenicznej po allo-HSCT, jest worykonazol (VOR, *voriconazol*). Wstępne wyniki wskazują na przewagę VOR nad itrakonazolem (ITRA) w profilaktyce

Tabela 4. Profilaktyka pierwotna inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych leczonych allogenicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych — faza choroby przeszczep przeciw gospodarzowi**Table 4.** Primary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation patients — phase of the graft versus host disease

| Lek | Rekomendacje |
|--|-----------------------------|
| Flukonazol 400 mg/d. <i>i.v./p.o.</i> * | CI |
| Itrakonazol 200 mg <i>i.v.</i> — roztwór doustny 200 mg 2 × dziennie <i>p.o.</i> * | BI |
| Pozakonazol 200 mg (5 ml) 3 × dziennie <i>p.o.</i> | AI |
| Worykonazol 200 mg 2 × dziennie <i>p.o.</i> | AI** |
| Mykafungina 50 mg <i>i.v.</i> 1 × dziennie | CI |
| L-AmB: 1 mg/kg mc. <i>i.v.</i> 1 × dziennie lub 2 mg/kg mc. <i>i.v.</i> 3 × w tygodniu | CI |
| D-AmB: 0,1–0,5 mg/kg mc. <i>i.v.</i> | CI |
| L-AmB w postaci aerozolu 10 mg 2 × w tygodniu + flukonazol <i>p.o.</i> | Brak wystarczających danych |

*W połączeniu z postępowaniem ukierunkowanym na diagnostykę grzybami pleśniowymi w ośrodkach bez filtrów HEPA lub o wysokiej częstotliwości inwazyjnych zakażeń grzybami pleśniowymi; **rekomendacja tymczasowa; L-AmB — liposomalna amfoterycyna B; D-AmB — dezoksycholan amfoterycyny B; *p.o.* (*per os*) — doustnie; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie

IFI u chorych po allo-HSCT [9]. Jednakże do czasu ukazania się pełnej wersji publikacji rekomendacja ta ma charakter tymczasowy. Pozakonazol w profilaktyce IFI u chorych po allo-HSCT z towarzyszącymi objawami GvHD ma nadal rekomendację AI [8]. Na podstawie wstępnych wyników randomizowanego badania Wingarda i wsp. [10] VOR uzyskał również tymczasową rekomendację AI dla fazy GvHD. Profilaktyka FLU w fazie GvHD po allo-HSCT ma mniej istotne znaczenie (CI).

Pierwotną profilaktykę przeciwgrzybiczą u chorych poddanych allo-HSCT należy rozpocząć pierwszego dnia chemioterapii i kontynuować do +100. doby po transplantacji, a w przypadku przetrwałych objawów GvHD, wymagających systemowego leczenia immunosupresyjnego, nawet powyżej 100. doby [6]. Jednakże na podstawie dostępnych badań nie jest możliwe ustalenie jednoznacznych rekomendacji dla czasu trwania profilaktyki pierwotnej w przypadku GvHD.

Profilaktyka wtórna

Celem profilaktyki wtórnej jest zapobieganie nawrotom inwazyjnego zakażenia grzybiczego lub wystąpieniu kolejnego IFI w okresie przedłużonej neutropenii lub leczenia immunosupresyjnego. Dotychczas nie przeprowadzono randomizowanych badań, w których oceniono by skuteczność profilaktyki wtórnej, ale wyniki dużych retrospektywnych badań klinicznych wskazują na jej istotną rolę w prewencji IFI u chorych po allo-HSCT. Na tej podstawie panel ekspertów ECIL-3 przyznał profilaktyce wtórnej rekomendację AII [6]. Lek przeciw-

grzybiczy do stosowania w profilaktyce wtórnej powinien być dobierany indywidualnie dla pacjenta, z uwzględnieniem etiologii poprzedniego zakażenia i odpowiedzi na wcześniejszą terapię przeciwgrzybiczą.

Leczenie empiryczne

Już w latach 80. XX wieku wprowadzono pojęcie leczenia empirycznego w odniesieniu do IFI. Polega ono na włączeniu intensywnej terapii przeciwgrzybiczej u chorych gorączkujących w okresie neutropenii i/lub z innymi czynnikami ryzyka IFI, niereagujących na 3–5-dniową szerokowidmową antybiotykoterapię. W tym czasie u chorych nie stwierdza się laboratoryjnych cech IFI, jednak objawy kliniczne nie wykluczają zakażenia grzybiczego.

Pierwsze badanie dokumentujące skuteczność leczenia empirycznego przeprowadzili Pizzo i wsp. w 1982 roku, a ich obserwacje potwierdziły wyniki badania EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*), przeprowadzonego na większej, 132-osobowej grupie chorych, oraz metaanalizy przeprowadzonej przez Goldberga i wsp. [11–13]. Zastosowanie D-AmB u chorych z gorączką neutropeniczną wiązało się z niższym odsetkiem potwierdzonych IFI oraz z mniejszą śmiertelnością chorych. Na podstawie wyników wymienionych badań terapia empiryczna uzyskała rekomendację BII według ECIL-1 i zalecenia te nadal utrzymują swoją siłę.

Według wytycznych ECIL-3, L-AmB w dawce 3 mg/kg mc. nadal ma rekomendację AI, podobnie jak kaspofungina (CASP, *caspofungin*) stosowana

Tabela 5. Rekomendacje 3rd European Conference on Infections in Leukemia dla terapii empirycznej inwazyjnych zakażeń grzybiczych**Table 5.** 3rd European Conference on Infections in Leukemia recommendation for empirical treatment of invasive fungal infections

| Lek | Dawka | Poziom rekomendacji | Dowody | |
|--------------|----------------------|---------------------|-------------|----------------|
| | | | Skuteczność | Bezpieczeństwo |
| L-AmB | 3 mg/kg mc. | A | I | I |
| Kaspofungina | 50 mg | A | I | I |
| ABCD | 4 mg/kg mc. | B | I | I |
| ABLC | 5 mg/kg mc. | B | I | I |
| Itrakonazol | 200 mg i.v. | B | I | I |
| Worykonazol | 2 × 3 mg/kg mc. i.v. | B | I | I |
| Mykafungina | 100 mg i.v. | B | II | II |
| D-AmB | 0,5–1 mg/kg mc. i.v. | B/D | I | I |
| Flukonazol | 400 mg i.v. | C | I | I |

L-AmB — liposomalna amfoterycyna B; D-AmB — dezoksycholan amfoterycyny B; ABCD — koloidowa postać amfoterycyny B; ABLC — kompleks lipidowy amfoterycyny B; i.v. (intravenous) — dożylnie

dożylnie w dawce 70 mg w 1. dniu, a następnie 50 mg/dobę (AI) [14]. Nie zmieniono również zaleceń dotyczących kompleksu lipidowego amfoterycyny B w dawce 5 mg/kg mc. oraz VOR podawanego dożylnie w dawce 2 × 3 mg/kg mc. (BI). Na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez Kubia-ka i wsp. [15] do terapii empirycznej wprowadzono mykafunginę (MICA, *micalafungin*) w dawce 100 mg dożylnie z rekomendacją BII. Autorzy wykazali porównywalną skuteczność MICA i CASP w leczeniu gorączki neutropenicznej u 334 chorych. Włączenie MICA do leczenia empirycznego uzasadniały również wyniki badania Tamura i wsp. [16]. Całkowitą skuteczność tej echinokandyny w leczeniu gorączki neutropenicznej oceniono na 80,7%. Ponadto wykazano, że terapia MICA była skuteczna u 87,5% chorych z udowodnioną kandydozą, 44,7% i 61,9% chorych z odpowiednio prawdopodobnym i możliwym IFI. Podobne wyniki uzyskali Goto i wsp. [17].

Dla D-AmB w dawce 1 mg/kg mc. utrzymuje się rekomendację BI u chorych bez niewydolności nerek oraz u chorych nieprzyjmujących leków neurotoksycznych, takich jak cyklosporyna, takrolimus, aminoglikozydy. Dezoksycholan amfoterycyny B nie jest zalecany (DI), jeżeli stwierdza się co najmniej jeden z wymienionych czynników obciążających.

W terapii empirycznej nie należy stosować azoli, jeśli wcześniej były one podawane w leczeniu profilaktycznym. Leczenie empiryczne powinno się kontynuować do czasu identyfikacji patogenu i włączenia leczenia celowanego lub w przypadku ustąpienia gorączki bez potwierdzonego IFI (ANC

> 500/ul). Aktualne zalecenia ECIL-3 dla terapii empirycznej IFI przedstawiono w tabeli 5.

Leczenie wyprzedzające

W ostatnich latach wprowadzono strategię tak zwanego leczenia wyprzedzającego (*pre-emptive therapy*). Polega ono na stosowaniu terapii przeciwgrzybiczej u chorych z grupy ryzyka, u których objawy kliniczne i/lub wyniki badań dodatkowych, w tym obrazowych (tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości), markerów biologicznych (obecność galaktomannanu i/lub mannanu w surowicy, lub obecność genomu grzyba stwierdzana metodami molekularnymi), sugerują obecność zakażenia grzybiczego. Wyniki pierwszych badań klinicznych wykorzystujących różne kryteria kwalifikacji wskazują, że strategia leczenia wyprzedzającego jest: 1) wykonalna, 2) bezpieczna (przeżycie chorych porównywalne z leczeniem empirycznym), 3) potencjalnie korzystna ekonomicznie (mniejsze zużycie leków przeciwgrzybiczych), a także 4) stwarza szansę wczesnego rozpoczęcia leczenia IFI w przypadkach o przebiegu bezgorączkowym, nieuwzględnionych w terapii empirycznej [18–19]. Jednakże w grupie chorych otrzymujących leczenie wyprzedzające znacznie częściej niż w grupie leczonej empirycznie stwierdzano inwazyjne zakażenia grzybicze [18]. Do grupy wysokiego ryzyka IFI należą chorzy z przedłużoną (> 15 dni) neutropenią, a w szczególności chorzy na AL z pancytopenią po chemioterapii indukującej. Ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia IFI oraz brak standardowych

kryteriów definiujących jednoznaczne wskazania do leczenia przeciwgrzybiczego, strategia leczenia wyprzedzającego nie uzyskała jeszcze rekomendacji ECIL-3. W celu jednoznacznego określenia bezpieczeństwa i efektywności tej metody leczenia, zarówno w aspekcie klinicznym, jak i ekonomicznym, niezbędne są dalsze prawidłowo skonstruowane badania randomizowane.

Leczenie celowane

Leczenie inwazyjnej aspergilozy

Leczenie pierwszego rzutu inwazyjnej aspergilozy nie zmieniło się od czasów wytycznych ECIL-1. Na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez Herbrechta i wsp. [20] do leczenia inwazyjnej aspergilozy wprowadzono VOR z rekomendacją AI. Wykazano istotnie większą skuteczność dożylniej postaci VOR u chorych z inwazyjną aspergilozą w porównaniu z konwencjonalną amfoterycyną B [21]. W następnych badaniach potwierdzono większą skuteczność terapii VOR w porównaniu z L-AmB w dawce 3 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. [22]. Rekomendacje dotyczące konwencjonalnej, liposomalnej oraz koloidowej amfoterycyny B nie uległy zmianie (odpowiednio: DI, BI, BII). Wyniki nowych badań oceniających skuteczność CASP w inwazyjnej aspergilozie doprowadziły do zmiany rekomendacji z CIII na CII [23, 24]. W tabeli 6 przedstawiono rekomendacje ECIL-3 dotyczące leczenia celowanego inwazyjnej aspergilozy.

Leczenie inwazyjnej aspergilozy odpornej na terapię przeciwgrzybiczą pierwszego rzutu (tzw. leczenie ratunkowe) jest nadal istotnym problemem

klinicznym. Z powodu braku badań randomizowanych podstawą rekomendacji dla tej grupy chorych są jedynie wyniki badań w grupach o małej liczebności lub opisy przypadków. Wyniki badań wskazują na wysoką skuteczność VOR (67%) w leczeniu drugiego rzutu inwazyjnej aspergilozy. Lek ten uzyskał rekomendację BII pod warunkiem, że nie był stosowany w leczeniu pierwszego rzutu [6]. Na podstawie wyników badania Walsh i wsp. [25] do poprzednich rekomendacji ECIL włączono POS (BII). Od tego czasu nie opublikowano wyników innych badań, w których oceniono by skuteczność tego leku. Pozakonazol jest więc rekomendowany tylko w terapii ratunkowej. Liposomalna i koloidowa postać amfoterycyny w terapii ratunkowej u chorych z inwazyjną aspergilozą utrzymują swoje wcześniejsze rekomendacje BIII. Na podstawie wyników badań Cesaro i wsp. [26], Raada i wsp. [27] oraz Martensa i wsp. [28] terapia skojarzona CASP w połączeniu z VOR lub L-AmB uzyskała rekomendację CII. Zalecenia dla leczenia ratunkowego inwazyjnej aspergilozy przedstawiono w tabeli 7.

Obecnie, według wytycznych ECIL-3, leczenie operacyjne inwazyjnej aspergilozy jest rozważane w 3 sytuacjach klinicznych, tj. gdy: 1) naciek grzybiczy sąsiaduje z dużym naczyniem, 2) u chorego z pojedynczą zmianą występuje krwiotłucie (do rozważenia embolizacja) lub 3) ogniska grzybicze są zlokalizowane poza płucami i ośrodkowym układem nerwowym (CIII).

Czas trwania leczenia celowanego inwazyjnej aspergilozy nadal nie jest jednoznacznie określony w wytycznych ECIL. Wydaje się, że powinno ono być rozpoczęte w momencie rozpoznania i kontynuowane do czasu całkowitej regresji zmian grzybiczych.

Tabela 6. Rekomendacje 3rd *European Conference on Infections in Leukemia* dotyczące leczenia pierwszego rzutu inwazyjnej aspergilozy

Table 6. 3rd *European Conference on Infections in Leukemia* recommendation for the first line treatment of invasive aspergillosis

| Lek | Rekomendacja |
|--|--------------|
| Worykonazol 2 × 6 mg/kg mc. D1 — 2 × 4 mg/kg mc. <i>i.v.</i> | AI |
| Worykonazol 2 × 6 mg/kg mc. D1 — 2 × 4 mg/kg mc. <i>p.o.</i> | CIII |
| L-AmB 3–5 mg/kg mc. <i>i.v.</i> 1 × dziennie | BI |
| ABLC 5 mg/kg mc. <i>i.v.</i> | BII |
| Kaspofungina 70 mg D1 — 50 mg <i>i.v.</i> * | CII |
| Itrakonazol 200 mg <i>i.v.</i> roztwór doustny 200 mg 2 × dziennie <i>p.o.</i> * | CIII |
| ABCD | DI |
| D-AmB | DI |
| Terapia skojarzona | DIII |
| Pozakonazol | Brak danych |

L-AmB — liposomalna amfoterycyna B; ABLC — kompleks lipidowy amfoterycyny B; ABCD — koloidowa postać amfoterycyny B; D-AmB — dezoksycholan amfoterycyny B; *p.o.* (*per os*) — doustnie; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie

Tabela 7. Rekomendacje 3rd European Conference on Infections in Leukemia dotyczące ratunkowego leczenia inwazyjnej aspergilozy**Table 7.** 3rd European Conference on Infections in Leukemia recommendation for the salvage therapy of invasive aspergillosis

| Lek | Rekomendacje | Komentarz |
|----------------------------|--------------|---|
| Kaspofungina | BII | Brak danych, gdy w leczeniu I rzutu worykonazol |
| Pozakonazol | BII | Brak danych, gdy w leczeniu I rzutu worykonazol |
| Worykonazol | BII | Jeśli nie stosowano w leczeniu I rzutu |
| L-AmB | BIII | Brak danych, gdy w leczeniu I rzutu worykonazol |
| ABLC | BIII | Brak danych, gdy w leczeniu I rzutu worykonazol |
| Itrakonazol | CIII | Brak wystarczających danych |
| Kaspofungina + L-AmB | CII | — |
| Kaspofungina + worykonazol | CII | — |
| L-AmB + azol | — | Brak danych |

L-AmB — liposomalna amfoterycyna B; ABLC — kompleks lipidowy amfoterycyny B

Tabela 8. Rekomendacje 3rd European Conference on Infections in Leukemia dotyczące leczenia inwazyjnej kandydozy (przed identyfikacją patogenu)**Table 8.** 3rd European Conference on Infections in Leukemia recommendation for the treatment of invasive candidiasis (before pathogen identification)

| | Ogólna populacja | Nowotwory układu krwiotwórczego |
|-------------------------|------------------|---------------------------------|
| Kaspofungina | AI | BII |
| Anidulafungina | AI | BII |
| Mykafungina | AI | BII |
| L-AmB | AI | BII |
| Inne lipidowe formy AmB | AM | BII |
| D-AmB | AI* | CIII* |
| Flukonazol | AI** | CIII |
| Worykonazol | AI*** | BII |

*DIII, jeśli stosowany łącznie z lekami nefrotoksycznymi, EIII — jeśli występuje niewydolność nerek; **nie u ciężko chorych i/lub po wcześniejszej profilaktyce azolami; ***nie po wcześniejszej profilaktyce azolami; L-AmB — liposomalna amfoterycyna B; D-AmB — dezoksycholan amfoterycyny B

Leczenie inwazyjnej kandydozy

W przypadku rozpoznania inwazyjnej kandydozy należy usunąć cewniki z dużych naczyń i pęcherza moczowego, aby uchronić chorego przed dalszą kolonizacją grzybami z rodzaju *Candida*. Zalecenie to w ogólnej populacji chorych ma rekomendację AII, natomiast u osób z chorobami układu krwiotwórczego, ze względu na małą liczbę badań — BIII. Usunięcie cewników jest bezwzględnie konieczne u chorych, u których zidentyfikowano *Candida parapsilosis* (AII) [5].

Wytyczne dotyczące leczenia inwazyjnej kandydozy nie zmieniły się od czasu poprzednich rekomendacji ECIL. Zalecenia dla leczenia inwazyjnej kandydozy przed identyfikacją szczepu *Candida* przedstawiono w tabeli 8. W terapii przed identyfikacją

patogenu można stosować echinokandyny (CASP, MICA), liposomalną i koloidową postać amfoterycyny B oraz VOR (BII). Dezoksycholan amfoterycyny może być stosowany w leczeniu inwazyjnej kandydozy u chorych z prawidłową funkcją nerek (AI), natomiast u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek lub przyjmujących leki nefrotoksyczne należy szczególnie ostrożnie rozważyć wskazania do podawania D-AmB (CIII).

Rekomendacje dla leczenia inwazyjnej kandydozy po identyfikacji szczepu *Candida* zestawiono w tabeli 9. Według zaleceń ECIL-3 równorzędne rekomendacje BII w leczeniu zakażeń wywołanych szczepami *C. albicans* uzyskały echinokandyny, takie jak: CASP, MICA, anidulafungina (ANID, *anidulafungin*), L-AmB oraz inne lipidowe postacie

Tabela 9. Rekomendacje 3rd *European Conference on Infections in Leukemia* dotyczące leczenia kandydemii (po identyfikacji patogenu)**Table 9.** 3rd *European Conference on Infections in Leukemia* recommendation for the treatment of candidemia (after pathogen identification)

| | Szczep | Ogólna populacja | Nowotwory układu krwiotwórczego |
|-------------------------|--------------------|------------------|---------------------------------|
| Kaspofungina | <i>C. albicans</i> | AI | BII |
| | <i>C. glabrata</i> | BI | BII |
| | <i>C. krusei</i> | BI | BII |
| Anidulafungina | <i>C. albicans</i> | AI | BII |
| | <i>C. glabrata</i> | BI | BII |
| | <i>C. krusei</i> | BI | BII |
| Mykafungina | <i>C. albicans</i> | AI | BII |
| | <i>C. glabrata</i> | BI | BII |
| | <i>C. krusei</i> | BI | BII |
| L-AmB | <i>C. albicans</i> | AI | BII |
| | <i>C. glabrata</i> | BI | BII |
| | <i>C. krusei</i> | BI | BII |
| Inne lipidowe formy AmB | <i>C. albicans</i> | AII | BII |
| | <i>C. glabrata</i> | BII | BII |
| | <i>C. krusei</i> | BII | BII |
| D-AmB | <i>C. albicans</i> | AI* | CIII* |
| | <i>C. glabrata</i> | BI | CIII |
| | <i>C. krusei</i> | BI | CIII |
| Flukonazol | <i>C. albicans</i> | AI | CIII |
| | <i>C. glabrata</i> | CIII | DIII |
| | <i>C. krusei</i> | EIII | EIII |
| Worykonazol | <i>C. albicans</i> | AI | CIII |
| | <i>C. glabrata</i> | CIII | CIII |
| | <i>C. krusei</i> | BI | CIII |

*DIII w przypadku skojarzenia z lekami nefrotoksycznymi, EIII w przypadku niewydolności nerek; L-AmB — liposomalna amfoterycyna B; D-AmB — dezoksycholan amfoterycyny B

amfoterycyny B [6]. Słabsze rekomendacje (CIII) mają D-AmB, FLU i VOR. Podobne zalecenia, z wyjątkiem FLU, dotyczą leczenia zakażeń wywołanych szczepami *C. glabrata* i *C. krusei*. Ze względu na pierwotną oporność na FLU lek ten nie jest zalecany do leczenia zakażeń wywołanych przez *C. krusei* (EIII) i *C. glabrata* (DIII). Należy również podkreślić, że — mimo równorzędnych rekomendacji ECIL-3 dla echinokandyn w leczeniu kandydozy — jedynie CASP i MICA są zarejestrowane do stosowania u chorych z neutropenią. W badaniu, w którym oceniano skuteczność ANID, liczba chorych z neutropenią była niewielka (niespełna 3% w 245-osobowej grupie chorych) [29]. Przekłada się to na wskazania rejestracyjne tego preparatu i nie należy go podawać u chorych z neutropenią.

Leczenie przeciwgrzybicze u chorych z inwazyjną kandydozą bez neutropenii powinno być kontynuowane przez minimum 14 dni po ostatnim do-

datnim posiewie krwi i ustąpieniu objawów klinicznych grzybicy (BIII) [6]. Natomiast u chorych z neutropenią terapię tę stosuje się do czasu regeneracji neutrofilii i przynajmniej do 14 dni po ostatnim dodatnim posiewie krwi oraz ustąpieniu objawów klinicznych (CIII) [6]. Istotne jest również aktywne poszukiwanie miejsc rozsiewu zakażenia *Candida* za pomocą badań obrazowych u chorych wychodzących z okresu neutropenii [6].

Podsumowanie

Z uwagi na późne rozpoznanie i wysoką śmiertelność IFI wprowadzenie nowych algorytmów postępowania, opartych na nowoczesnych metodach identyfikacji patogenów oraz schematach leczniczych przełamujących lekooporność grzybów, stwarza szansę na poprawę wyników leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych u chorych z neutropenią.

Písmiennictwo

1. Marr K.A., Carter R.A., Boeckh M., Martin P., Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002; 100: 4358–4366.
2. Marr K.A. Invasive *Candida* infections: the changing epidemiology. *Oncology* 2004; 18 (14 supl. 13): 9–14.
3. Fukuda T., Boeckh M., Carter R.A. i wsp. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2003; 102: 827–833.
4. Chamilos G., Luna M., Lewis R.E. i wsp. Invasive fungal infections in patient with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989–2003). *Haematologica* 2006; 91: 986–989.
5. Meunier F., Lukan C. The First European Conference on Infections in Leukaemia-ECIL1: a current perspective. *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 2112–2117.
6. Maertens J., Marchetti O., Herbrecht R. i wsp. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 Update. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46: 709–718.
7. Rijnders B.J., Cornelissen J.J., Slobbe L. i wsp. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 1401–1408.
8. Ullmann A.J., Lipton J.H., Vesole D.H. i wsp. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 335–347.
9. Marks D.L., Kibbler C., Pagliugi A. i wsp. Voriconazole vs itraconazole for primary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) recipients. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009. San Francisco, 2009.
10. Wingard J.R., Carter S., Walsh T.J. i wsp. Voriconazol for prevention of invasive fungal infections in 600 allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Blood* 2007; 110: 163.
11. Pizzo P.A., Robichaud K.J., Wesley R., Commers J.R. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 153–156.
12. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am. J. Med.* 1989; 86: 668–672.
13. Goldberg E., Gafer-Gvili A., Robenshtok E. Empirical antifungal therapy vs no therapy: meta-analysis. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and 25th International Congress of Chemotherapy. Munich/Germany, 31 March–3 April 2007, Munich, abstrakt P963.
14. Walsh T.J., Teppler H., Donowitz G.R. i wsp. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1391–1402.
15. Kubiak D.W., Bryar J.M., McDonnell A.M. i wsp. Evaluation of caspofungin or micafungin as empiric antifungal therapy in adult patients with persistent febrile neutropenia: a retrospective, observational, sequential cohort analysis. *Clin. Ther.* 2010; 32: 637–648.
16. Tamura K., Urabe A., Yoshida M. i wsp. Efficacy and safety of micafungin, an echinocandin antifungal agent, on invasive fungal infections in patients with hematological disorders. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50: 92–100.
17. Goto N., Hara T., Tsurumi H. i wsp. Efficacy and safety of micafungin for treating febrile neutropenia in hematological malignancies. *Am. J. Hematol.* 2010; 85: 872–876.
18. Cordonnier C., Pautas C., Maury S. i wsp. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 1042–1051.
19. Maertens J., Theunissen K., Verhoef G. i wsp. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: 1242–1250.
20. Herbrecht R., Denning D.W., Patterson T.F. i wsp. Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 408–415.
21. Walsh T.J., Pappas P., Winston D.J. i wsp. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 225–234.
22. Cornely O.A., Maertens J., Bresnik M. i wsp. AmBiLoad Trial Study Group. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 1289–1297.
23. Viscoli C., Herbrecht R., Akan H. i wsp. Infectious Disease Group of the EORTC. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 64: 1274–1281.
24. Herbrecht R., Maertens J., Baila L. i wsp. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45: 1227–1233.
25. Walsh T.J., Raad I., Patterson T.F. i wsp. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 2–12.
26. Cesaro S., Giacchino M., Locatelli F. i wsp. Safety and efficacy of a caspofungin-based combination therapy for treatment of proven or probable aspergillosis in pediatric hematological patients. *BMC Infect. Dis.* 2007; 7: 28.
27. Raad I., Hachem R., Jiang Y. i wsp. Combination salvage therapy of invasive aspergillosis (IA) in patients with hematologic malignancy (HM): which caspofungin-containing regimen? 17th ICAAC, Chicago, September 17–20, 2007, abstrakt M–624.
28. Maertens J., Glasmacher A., Herbrecht R. i wsp. Caspofungin Combination Therapy Study Group. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 2006; 107: 2888–2897.
29. Reboli A.C., Rotstein C., Pappas P.G. i wsp.; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2472–2482.